

DOI: 10.15690/vramn534

М.Т. Луценко, И.А. Андриевская, И.В. Довжикова

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск, Российская Федерация

Энергетический обмен в плаценте и роль нарушений в развитии плацентарной недостаточности при обострении цитомегаловирусной инфекции

Цель исследования: определить особенности энергетического обмена в плаценте и установить его роль в развитии плацентарной недостаточности при обострении цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции в 25–28 недель беременности. **Методы.** В проспективное исследование по типу случай–контроль включены беременные, родоразрешившиеся на сроке 37–38 недель. Всего обследовано 50 женщин, из них 25 ЦМВ-серопозитивных с обострением ЦМВ-инфекции на 25–28-й неделе беременности и титром антител IgG к ЦМВ 1:1600 на момент исследования и 25 ЦМВ-серонегативных на тех же сроках беременности. Исследование проводилось в акушерском отделении патологии беременности и лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания совместно с городским родильным домом при Городской клинической больнице в период с 2014 по 2015 г. Активность пируватдегидрогеназы, α-кетоглутаратдегидрогеназы и дегидрогеназы липоевой кислоты определяли гистохимическим методом на криостатных срезах свежесзамороженных тканей плацент по методу Р. Лилли. Оценка интенсивности гистохимических реакций осуществлялась цитометрическим методом по программе Scion. Морфология плаценты изучалась на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином-эозином по Бёмеру, пикрофуксином по Ван Гизону и альциановым синим по Сиддмену. **Результаты.** Обострение ЦМВ-инфекции на 25–28-й неделе беременности приводит к снижению в плаценте интенсивности реакции на пируватдегидрогеназу в 2,4 раза, дегидрогеназу липоевой кислоты — в 2,9 раза и α-кетоглутаратдегидрогеназу — в 1,5 раза. При исследовании морфоструктуры плаценты наблюдалось увеличение числа ворсин в состоянии гибели или их некротические изменения, а также увеличение числа бессосудистых незрелых ворсин. В материнской части плаценты отмечались сужение просвета сосудов, гипертрофия мышечной и соединительнотканной оболочек. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о том, что обострение ЦМВ-инфекции на 25–28-й неделе беременности вызывает снижение интенсивности энергетического обмена в плаценте за счет подавления активности ферментов α-кетоглутаратдегидрогеназного и пируватдегидрогеназного комплексов, что сопровождается нарушением морфоструктуры плацентарного барьера, развитием плацентарной недостаточности.

Ключевые слова: цитомегаловирус, беременность, плацента, пируватдегидрогеназный комплекс.

(Для цитирования: Луценко М.Т., Андриевская И.А., Довжикова И.В. Энергетический обмен в плаценте и роль нарушений в развитии плацентарной недостаточности при обострении цитомегаловирусной инфекции. *Вестник РАМН*. 2016;71(3):177–182. doi: 10.15690/vramn534)

177

M.T. Lucenko, I.A. Andrievskaya, I.V. Dolzhikova

Far-Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveschensk, Russian Federation

Energy Metabolism in the Placenta and the Role of Disturbances in the Development of Placental Insufficiency at an Exacerbation of Cytomegalovirus Infection

Objective. Determine the characteristics of placental energy metabolism and to establish its role in the development of placental insufficiency at an exacerbation of cytomegalovirus (CMV) infection in 25–28 weeks of gestation. **Methods.** In a prospective study of the case-control type included pregnant, delivery on term of 37–38 weeks. The sample of 50 pregnant women, including 25 CMV-seropositive with exacerbation of CMV infection at 25–28 weeks of gestation and with the titer of IgG antibodies to CMV 1: 1600 at the time of the study and 25 CMV-seronegative women the same pregnancy. The study was conducted at the obstetric department of pathology of pregnancy and laboratory «Etiopathogenesis mechanisms and recovery processes with non-specific lung diseases» Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration together with the urban maternity ward at City Hospital in the period from 2014 to 2015. The activity of pyruvate dehydrogenase, α-ketoglutarate dehydrogenase and a dehydrogenase lipoic acid was determined by histochemical methods on cryostat sections of fresh frozen tissue placenta by the method of R. Lilly. Evaluation of the intensity of histochemical reactions carried out by the program cytophotometry Scion. The morphology of the placenta was studied in paraffin sections stained with hematoxylin Böhmer-eosin, van Gieson's picrofuchsin and alcian blue by Steedman. **Results.** Exacerbation of CMV infection at 25–28 weeks of gestation leads to a decrease in the intensity of the histochemical reaction of pyruvate dehydrogenase in 2.4 times, lipoic acid dehydrogenase — in 2.9 times, and α-ketoglutarate dehydrogenase — in 1.5 times in the syncytiotrophoblast villous placenta. The placental morphological structure study showed villi in a state of death or necrotic changes, as well as increasing the number of avascular immature villi. In the maternal part of the placenta were marked constriction clearances, hypertrophy of muscle and connective tissue layers blood vessels. **The conclusion.** The findings suggest that the exacerbation of CMV infection at 25–28 weeks of pregnancy causes a decrease in the intensity of energy metabolism in the placenta by suppressing the activity of the enzymes α-ketoglutarate dehydrogenase and pyruvate dehydrogenase complex, which is accompanied by disturbances of the morphological structure of the placental barrier, the development of placental insufficiency.

Key words: cytomegalovirus, pregnancy, placenta, pyruvate dehydrogenase complex.

(For citation: Lucenko MT, Andrievskaya IA, Dolzhikova IV. Energy Metabolism in the Placenta and the Role of Disturbances in the Development of Placental Insufficiency at an Exacerbation of Cytomegalovirus Infection. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(3):177–182. doi: 10.15690/vramn534)

Обоснование

Как известно, многие обменные и метаболические процессы в плаценте подвержены изменениям под действием патогенных факторов, среди которых выделяют цитомегаловирусную (ЦМВ) инфекцию. Латентная ЦМВ-инфекция лежит в основе развития синдрома плацентарной недостаточности с расстройством маточно-плацентарного кровообращения и структурными маркерами патологической незрелости ворсин [1]. Как показывают исследования, в 55 и 61% случаев при самопроизвольных выкидышах живым и мертвым плодом, соответственно, преобладает вариант незрелых промежуточных ворсин, в остальных группах — диссоциированное развитие плаценты: в 68 и 73% случаев при ante-/интранатальной и перинатальной гибели плода, соответственно. Сосудисто-альтеративные нарушения в сочетании с инволютивными процессами в наибольшей степени выражены при ante-/интранатальной гибели плода [2]. Учитывая тератогенное действие цитомегаловируса на ткани и органы плода в период органогенеза, перспективным является изучение энергообменных процессов в плаценте на сроке 25–28 недель беременности, что позволит дать оценку адаптивных возможностей фетоплацентарного комплекса и закономерностей развития плацентарной недостаточности, которая имеет решающее значение в формировании пороков развития.

Цель: определить особенности энергетического обмена в плаценте при обострении ЦМВ-инфекции на 25–28-й неделе беременности — в период высокого риска развития нарушений маточно-плацентарно-плодового кровообращения и плацентарной недостаточности.

Методы

Дизайн исследования

Проведено проспективное исследование по типу случай—контроль.

Критерии соответствия

Критериями включения в исследование явились обострение ЦМВ-инфекции на 25–28-й неделе беременности с клиническими признаками острой респираторной вирусной инфекции, стойкая клиническая ремиссия герпесвирусной инфекции.

Критерии исключения из исследования: первичная ЦМВ-инфекция, обострение других воспалительных заболеваний экстрагенитальной патологии, наличие инфекций, передающихся половым путем.

Клинический диагноз первичной ЦМВ-инфекции устанавливали по наличию в периферической крови анти-тел (иммуноглобулин, Ig) класса М к ЦМВ, низкоавидных IgG (индекс авидности <65%), а также ДНК ЦМВ, выявляемой методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови или моче; обострение ЦМВ-инфекции — по наличию IgM к ЦМВ, высокоавидных IgG (индекс авидности >65%), а также ДНК ЦМВ в соскобах с буккального эпителия и слизистой оболочки шейки матки.

Условия проведения

Первый этап включал стационарное обследование беременных на 25–28-й неделе беременности в акушерском отделении патологии беременности Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

Второй этап проводился в стационаре городского родильного дома Областного государственного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница» при сроке 37–38 недель и включал оценку течения беременности и родов.

Морфологические исследования плаценты выполнялись в лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

Исходы исследования

В качестве основного оцениваемого результата рассматривали активность ферментов α -кетоглутаратдегидрогеназного и пируватдегидрогеназного комплексов, морфологическую структуру плаценты.

Дополнительно оценивали течение беременности и родов.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в 2014–2015 гг.

Описание медицинского вмешательства

Проводился забор крови из локтевой вены на 25–28 и 37–38-й неделе беременности, плаценты — на 37–38-й неделе.

Методы регистрации исходов

У обследуемых взятие крови для ПЦР производили в стандартные вакуумные пробирки с коагулянтом в количестве 5 мл. Для серологических исследований использовали кровь, не содержащую антикоагулянт. Выделение мононуклеарных клеток крови для ПЦР производилось с использованием раствора фиколл-урографина плотностью 1,077 г/мл (ООО «НПО ДНК-технология», Россия). Серологические исследования выполняли в парных сыворотках с интервалом 10–14 сут. Утренняя порция мочи для ПЦР-анализа собиралась в стерильный контейнер объемом 60 мл. Забор буккального эпителия и содержимого цервикального канала производили стерильным тупфером в стандартные пластиковые пробирки с физиологическим раствором объемом 0,5 мл.

Для морфологических исследований материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезжизняли в спиртах и заливали в парафин по общепринятой методике. Для анализа общего плана строения плаценты парафиновые срезы окрашивали гематоксилином-эозином по Бёмеру (Bömer); для оценки состояния соединительной ткани — по Ван Гизону. Наличие кислых гликозаминогликанов выявляли при помощи метода Сидмена путем окраски альциановым синим.

Активность пируватдегидрогеназы, α -кетоглутаратдегидрогеназы и дегидрогеназы липоевой кислоты определяли гистохимическим методом на криостатных срезах свежемороженых тканей плаценты [3].

Метод основан на восстановлении соли тетразолия в формазан электронами, акцептируемыми от субстрата через кофермент НАД (α -кетоглутаратдегидрогеназа, дегидрогеназа липоевой кислоты) и НАДФ (пируватдегидрогеназа). Криостатные срезы свежемороженых тканей плаценты помещали в инкубационный раствор на 30 мин при 37°C. После этого срезы промывали дистиллированной водой и фиксировали в 10% нейтральном формалине, затем вновь промывали дистиллированной водой, слегка подсушивали и заключали в глицерин-желатин. Конт-

Таблица 1. Состав и количество реагентов, используемых в гистохимических реакциях

Наименование реакции	Состав инкубационного раствора	Количество
Пируватдегидрогеназа	0,1 М фосфатный буфер pH 7,4	1 мл
	Нитросиний тетразолий (ICN Biomedicals, США)	1 мг
	НАДФ (Applichem, Германия)	1 мг
	Na-пируват (ICN Biomedicals, США)	10 мг
α -Кетоглутаратдегидрогеназа	0,1 М фосфатный буфер pH 7,4	1 мл
	Нитросиний тетразолий (ICN Biomedicals, США)	1 мг
	НАД (Sigma, США)	1 мг
	Натриевая соль α -кетоглутаровой кислоты (ICN Biomedicals, США)	16,8 мг
Дегидрогеназа липоевой кислоты	0,1 М фосфатный буфер pH 7,4	1 мл
	Нитросиний тетразолий (ICN Biomedicals, США)	1 мг
	НАД (Sigma, США)	1 мг
	Липоевая кислота (Sigma, США)	10 мг

рольные срезы инкубировали в среде, содержащей вместо субстрата адекватное количество фосфатного буфера.

Реакции выполнялись по следующим прописям (табл. 1).

Полученные препараты изучали с помощью цитофотомикроскопа МЕЛ (Япония), связанного с компьютером по программе «Scion» (США). Активность продуктов реакции на ферменты пируватдегидрогеназного комплекса рассчитывалась автоматически при цитофотометрическом исследовании и выражалась в пикселях/мкм².

Этическая экспертиза

Обследование проводили с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2008) и Правил клинической практики в Российской Федерации, утвержденных приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. Исследование выполнено в рамках НИР 059 и может считаться не противоречащим основам медицинской этики. Дополнительные рекомендации комиссия по этике при ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» не дала (протокол № 68 от 24.04.2012). Все женщины подписали письменное информированное согласие.

Статистический анализ

Статистический анализ и обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Для определения достоверности различий использовали непарный параметрический критерий Стьюдента. Для определения достоверности различий в случае негауссовых распределений — непараметрические критерии Колмогорова–Смирнова и Манна–Уитни. Критический уровень значимости был принят за 5% (0,05). Данные представлены как среднее арифметическое и стандартная ошибка среднего арифметического ($M \pm m$).

Результаты

Участники исследования

В основную группу вошли 25 ЦМВ-серопозитивных беременных с обострением ЦМВ-инфекции на 25–28-й неделе беременности, родоразрешившихся на сроке 37–38 недель, с титром антител класса G к ЦМВ 1:1600. Контрольную группу составили 25 ЦМВ-серонегативных беременных на тех же сроках беременности.

Средний возраст в основной группе составил $24,3 \pm 0,4$ года и значимо не отличался от контрольной группы — $23,2 \pm 0,3$ года ($p > 0,05$).

Основные результаты исследования

В ходе исследования криостатных срезов свежемороженых тканей плацент основной группы выявлено снижение интенсивности гистохимических реакций на ферменты пируватдегидрогеназного комплекса — пируватдегидрогеназу (рис. 1), α -кетоглутаратдегидрогеназу (рис. 2) и дегидрогеназу липоевой кислоты (рис. 3), что свидетельствовало о нарушении энергетического обмена.

При цитофотометрическом анализе таких препаратов были выявлены количественные показатели активности исследуемых ферментов пируватдегидрогеназного комплекса (табл. 2). Наиболее выраженное снижение энзиматической активности в 2,9 и 2,4 раза ($p < 0,001$) было характерно для дегидрогеназы липоевой кислоты и пируватдегидрогеназы, соответственно. Для α -кетоглутаратдегидрогеназы зарегистрировано снижение цитофотометрических показателей в 1,5 раза ($p < 0,01$).

При дальнейшем морфологическом исследовании парафиновых срезов тех же плацент были выявлены существенные изменения морфоструктуры трофобласта и стромы ворсин, плодовых и маточных сосудов. Отмечалось увеличение числа погибших ворсин плаценты от 10 до 12 на 1000 подсчитанных (рис. 4, А). Синцитиотрофобласт большинства ворсин был истончен (рис. 4, Б). Наряду с этим наблюдалось уменьшение числа плодовых сосудов ворсин, что способствовало появлению очагов некротических изменений соединительной ткани, вызывающих нарушение плацентарно-плодового кровообращения.

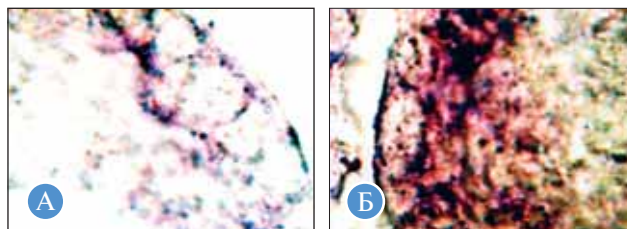


Рис. 1. Синцитиотрофобласт ворсинки плаценты в 37–38 недель беременности. Обострение цитомегаловирусной инфекции в 25–28 недель беременности. Гистохимическая реакция на пируватдегидрогеназу по Р. Лилли в контрольной (А) и основной группах (Б). Ув. 15×90

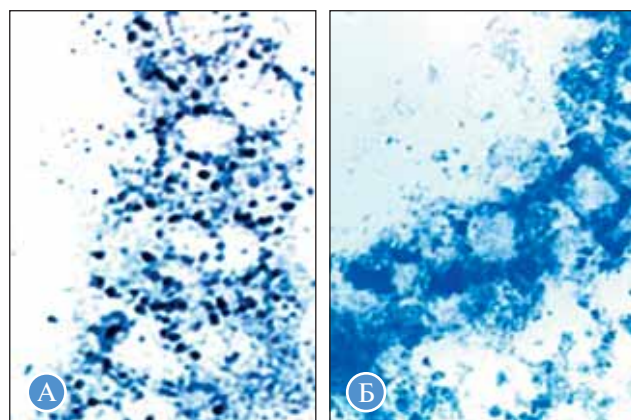


Рис. 2. Синцитиотрофобласт ворсинки плаценты в 37–38 недель беременности. Обострение цитомегаловирусной инфекции в 25–28 недель беременности. Гистохимическая реакция на α -кетоглутаратдегидрогеназу по Р. Лилли в контрольной (А) и основной группах (Б). Ув. 15×90



Рис. 3. Синцитиотрофобласт ворсинки плаценты в 37–38 недель беременности. Обострение цитомегаловирусной инфекции в 25–28 недель беременности. Гистохимическая реакция на дегидрогеназу липоевой кислоты по Р. Лилли в контрольной (А) и основной группах (Б). Ув. 10×90

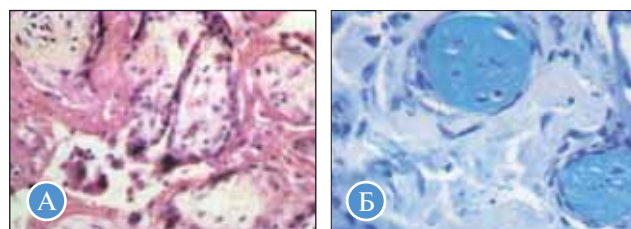


Рис. 4. Плацента в 37–38 недель беременности. Обострение цитомегаловирусной инфекции в 25–28 недель беременности. А — деструктивные изменения ворсин: отсутствие кровеносных сосудов, разрастание соединительной ткани, истончение синцитиотрофобласта. Окраска гематоксилином-эозином по Бёмеру. Ув. 10×40. Б — некроз стромы ворсин. Окраска на гликозаминогликаны альциановым синим по Стивдмену. Ув. 15×40

В материнской части плаценты многие сосуды имели узкий просвет с гипертрофированной мышечной и соединительнотканной оболочкой (рис. 5), что приводило к уменьшению доступа материнской крови к ворсинкам, а также снижению обменных процессов между кровью матери и плода.

Таблица 2. Цитофотометрические показатели активности ферментов пируватдегидрогеназного комплекса в плаценте при обострении цитомегаловирусной инфекции на 25–28-й неделе беременности

Показатели	Основная группа	Контрольная группа
Пируватдегидрогеназа, пиксель/мкм ²	35,00±0,95*	85,00±1,20
Дегидрогеназа липоевой кислоты, пиксель/мкм ²	23,50±0,85*	68,30±1,7
α -Кетоглутаратдегидрогеназа, пиксель/мкм ²	29,50±1,25**	45,00±1,7

Примечание. * — достоверность различий по отношению к контрольной группе при $p < 0,001$; ** — достоверность различий по отношению к контрольной группе при $p < 0,01$.

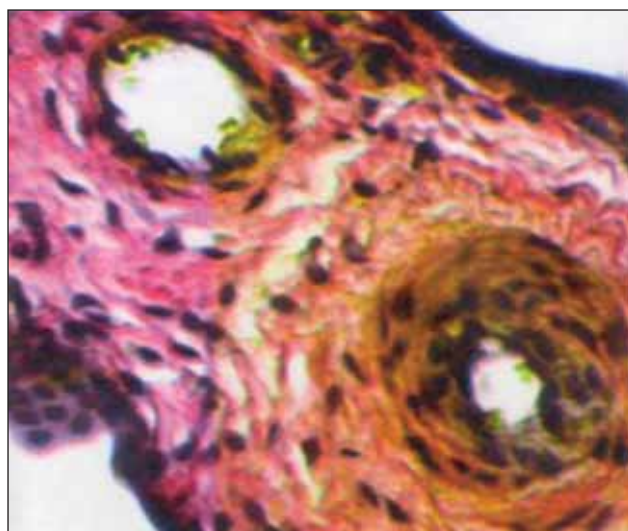


Рис. 5. Материнская часть плаценты в 37–38 недель беременности. Обострение цитомегаловирусной инфекции в 25–28 недель беременности. Кровеносные сосуды с резко суженным просветом и гипертрофированной мышечной и соединительнотканной оболочкой. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Ув. 10×40

Дополнительные результаты исследования

У обследуемых ЦМВ-серопозитивных женщин основной группы беременность осложнялась хронической плацентарной недостаточностью (53,3%; $p < 0,001$) компенсированной (94%; $p < 0,001$) и субкомпенсированной (6%) формы, задержкой роста плода (11%). По данным ультразвукового исследования у этих же беременных диагностированы нарушения со стороны амниотической жидкости (35%). В контрольной группе беременных компенсированная форма хронической плацентарной недостаточности выявлялась в 5% случаев.

У 93% беременных основной группы роды произошли в срок 37–38 недель, у 7% — преждевременные.

Обсуждение

Как известно, углеводы и некоторые аминокислоты, прежде чем перейти в заключительный этап катаболизма для образования диоксида углерода и воды, превращаются в оксалоацетат-КоА и ацетил-КоА. Последний включается в цикл лимонной кислоты [4–6].

Главным источником ацетил-КоА является пирувиноградная кислота, образуемая в реакциях катаболизма глюкозы [7–9]. Превращение пирувата в ацетил-КоА происходит при участии набора ферментов структурно объединенных в пируватдегидрогеназный комплекс [10–12]. Образование ацетил-КоА — необратимый этап катаболизма. Этот комплекс регулируется как в сторону усиления активности, так и ингибирования со стороны продуктов метаболизма и факторами, поступающими из-

вне [13–15]. Так, пируватдегидрогеназный комплекс активизируется под влиянием инсулина [16, 17] через ионы кальция. В миокарде пируватдегидрогеназный комплекс усиливается адреналином [17]. Не исключена возможность нарушения активности пируватдегидрогеназного комплекса вследствие накопления в организме токсинов, которые образуются при различных инфекционных процессах, в том числе ЦМВ-инфекции.

Цитодеструктивное действие ЦМВ на плаценту часто приводит к нарушению функционирования многих ферментных реакций, входящих в энергетический процесс, что подтверждается результатами выполненного исследования. Было установлено подавление активности α -кетоглутаратдегидрогеназного и более выраженного пируватдегидрогеназного комплексов. Выявленные различия представляют результат сложного механизма регуляции пируватдегидрогеназного комплекса по сравнению с α -кетоглутаратдегидрогеназным. Одним из условий снижения активности пируватдегидрогеназного комплекса является уменьшение уровня одного из основных коферментов — липоевой кислоты, которая наиболее уязвима для перекисей жирных кислот. Другой неблагоприятный фактор — нарушение этапов работы цитратного цикла в плаценте. α -Кетоглутарат, образующийся из изокитрата, ингибируется белками тегмента ЦМВ, что приводит к подавлению активности сукцинил-КоА, обеспечивающего завершение пируватдегидрогеназного цикла до формирования ацетил-КоА.

Такие расстройства энергетического обмена в плаценте, выявляемые при обострении ЦМВ-инфекции на 25–28-й неделе беременности, становятся причиной ее морфологической дезадаптации, выражающейся в увеличении числа погибших ворсин, их некротическом изменении, появлении большого числа бессосудистых незрелых ворсин. Все это на фоне недостаточности маточного кровотока, вызванной сужением просвета сосудов, приводит к нарушению кровоснабжения плаценты и ишемии ворсин. Последнее, как известно, изменяет транспортную

функцию плацентарного барьера, что является признаком плацентарной недостаточности, имеющей неблагоприятные последствия для плода и новорожденных [18]. В нашем исследовании обострение ЦМВ-инфекции на 25–28-й неделе сопровождалось развитием осложнений беременности — плацентарной недостаточности, задержкой роста плода.

Заключение

Обострение ЦМВ-инфекции на 25–28-й неделе беременности повышает риск возникновения плацентарной недостаточности, вызванной изменением энергетического обмена в плаценте вследствие ингибирования пируватдегидрогеназного комплекса и активности цикла Кребса на этапе формирования α -кетоглутаратдегидрогеназным комплексом сукцинил-КоА. Совокупность выявленных патологических процессов в плаценте обуславливает нарушения маточно-плацентарно-плодового кровообращения, развития и прогрессирования плацентарной недостаточности.

Источник финансирования

Исследование выполнено в рамках НИР 059: «Механизмы повреждающего действия цитомегаловирусной инфекции на ключевые этапы органогенеза плода и морфофункциональное состояние фетоплацентарного комплекса на различных этапах гестации», финансирование за счет средств Федерального агентства научных организаций.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fisher S, Genbacev O, Maidji E, Pereira L. Human cytomegalovirus infection of placental cytotrophoblasts in vitro and in utero: implications for transmission and pathogenesis. *J Virol*. 2000;74(15):6808–6820. doi: 10.1128/jvi.74.15.6808-6820.2000.
2. Артемчик Т.А., Германенко И.Г., Клецкий С.К. Патоморфологическое исследование плацент при цитомегаловирусной инфекции // *Медицинский журнал*. — 2012. — №3. — С. 10–13. [Artemchik TA, Germanenko IG, Kleckii SK. Patomorphological research in placenta at cytomegalovirus infection. *Med Zhurnal*. 2012;(3):10–13. (In Russ).]
3. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистология. — М.: Мир; 1969. 640 с. [Lilli R. *Patogistologicheskaya tekhnika i prakticheskaya gistokhimiya*. Moscow: Mir; 1969. 640 p. (In Russ).]
4. Starai VJ, Escalante-Semerena JC. Acetyl-coenzyme A synthetase (AMP forming). *Cell Mol Life Sci*. 2004;61(16):2020–2030. doi: 10.1007/s00018-004-3448-x.
5. Chen Y, Daviet L, Schalk M, et al. Establishing a platform cell factory through engineering of yeast acetyl-CoA metabolism. *Metabol Eng*. 2013;15:48–54. doi: 10.1016/j.ymben.2012.11.002.
6. Kozak BU, van Rossum H, Benjamin K, et al. Replacement of the *Saccharomyces cerevisiae* acetyl-CoA synthetases by alternative pathways for cytosolic acetyl-CoA synthesis. *Metabolic Eng*. 2014;21:46–59. doi: 10.1016/j.ymben.2013.11.005.
7. Kozak BU, van Rossum HM, Luttik MA, et al. Engineering acetyl coenzyme A supply: functional expression of a bacterial pyruvate dehydrogenase complex in the cytosol of *Saccharomyces cerevisiae*. *MBio*. 2014;5(5):e01696. doi: 10.1128/mBio.01696-14.
8. Patel MS, Roche TE. Molecular biology and biochemistry of pyruvate dehydrogenase complexes. *FASEB J*. 1990;4(14):3224–3233.
9. Witzmann S, Bisswanger H. The pyruvate dehydrogenase complex from thermophilic organisms: thermal stability and re-association from the enzyme components. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1385(2):341–352. doi: 10.1016/s0167-4838(98)00078-8.
10. Oud B, Flores CL, Gancedo C, et al. An internal deletion in MTH1 enables growth on glucose of pyruvate-decarboxylase negative, non-fermentative *Saccharomyces cerevisiae*. *Microb Cell Fact*. 2012;11:131. doi: 10.1186/1475-2859-11-131.
11. Cronan JE, Zhao X, Jiang Y. Function, attachment and synthesis of lipoic acid in *Escherichia coli*. *Adv Microb Physiol*. 2005;50:103–146. doi: 10.1016/S0065-2911(05)50003-1.
12. Schonauer MS, Kastaniotis AJ, Kursu VA, et al. Lipoic acid synthesis and attachment in yeast mitochondria. *J Biol Chem*. 2009;284(35):23234–23242. doi: 10.1074/jbc.M109.015594.
13. Кнорре Д.Г., Мызина С.Д. Биологическая химия. — М.; 2003. — 185 с. [Knorre DG, Myzina SD. *Biologicheskaya khimiya*. Moscow; 2003. 185 p. (In Russ).]
14. Скулачев В.П. Эволюция биологических механизмов запасаения энергии // *Соросовский образовательный журнал*. — 1996. — №3. — С. 4–10. [Skulachev VP. *Evolutsiya biologicheskikh mekhanizmov zapasaniya energii*. *Sorosovskii obrazovatel'nyi zhurnal*. 1996;(3):4–10. (In Russ).]

15. Perham RN. Domains, motifs, and linkers in 2-oxo acid dehydrogenase multienzyme complexes: a paradigm in the design of a multifunctional protein. *Biochemistry*. 1991;30(35):8501–8512. doi: 10.1021/bi00099a001.
16. Petersen KF, Shulman GI. Etiology of insulin resistance. *Am J Med*. 2006;119(5 Suppl 1):S10–16. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.01.009.
17. Witteles RM, Tang WH, Jamali AH, et al. Insulin resistance in idiopathic dilated cardiomyopathy: a possible etiology link. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(1):78–81. doi: 10.1016/j.jacc.2004.03.037.
18. Стрижаков А.Н., Тимохина Т.Ф., Баев О.Р. Фетоплацентарная недостаточность: патогенез, диагностика, лечение // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2003. — Т. 2. — №2. — С. 53–63. [Strizhakov AN, Timokhina TF, Baev OR. Fetoplacental insufficiency: pathogenesis, diagnostics, treatment. *Problems of gynecology, obstetrics, and perinatology*. 2003;2(2):53–63. (In Russ).]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Луценко Михаил Тимофеевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, руководитель лаборатории механизмов этиопатогенеза восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких

Адрес: 675000, Амурская область, Благовещенск, ул. Горького, д. 95А, **тел.:** +7 (4162) 77-28-15,

e-mail: Lucenkomt@mail.ru

Андриевская Ирина Анатольевна, доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких

Адрес: 675000, Амурская область, Благовещенск, ул. Горького, д. 95А, **тел.:** +7 (4162) 77-28-15,

e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Довжикова Инна Викторовна, доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких

Адрес: 675000, Амурская область, Благовещенск, ул. Горького, д. 95А, **тел.:** +7 (4162) 77-28-15,

e-mail: dov_kova100@rambler.ru